

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры диетологии и диабетологии, заведующей отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Шамхаловой Минары Шамхаловны на тему: «Маркеры атеросклероза и сосудистой кальцификации у пациентов с сахарным диабетом, получающих лечение программным гемодиализом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

По последним данным численность больных сахарным диабетом (СД) в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и согласно прогнозам Международной Диабетической Федерации, к 2045 г. СД будет страдать 784 млн. человек.

Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД, являются его системные микро- макрососудистые осложнения, развитие хронической болезни почек (ХБП) с прогрессированием до стадии, требующей применения заместительной почечной терапии (ЗПТ).

На сегодняшний день ХБП занимает 12 место среди ведущих причин смерти, а большинство пациентов с ХБП не доживают до ЗПТ, погибая на более ранних стадиях болезни от сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Многочисленные исследования в данной области свидетельствуют о том, что при СД, ожирении, азотемии обнаруживаются измененные липопротеины низкой плотности (ЛНП) и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК-ЛНП), которые подвергаются модификации и характеризуются множественными изменениями в углеводной, белковой, липидной составляющих. Они называются модифицированными ЛНП (мЛНП) и именно они играют важную роль в атерогенезе и развитии сердечно-сосудистой патологии.

Снижение почечной функции ускоряет развитие сердечно-сосудистой патологии, также за счет действия дополнительных нетрадиционных факторов риска: вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), гиперфосфатемии, системного воспаления, анемии.

Помимо ранее известных участников кальций-фосфорного гомеостаза, выявлены новые элементы костно-минерального обмена, одними из основных участников которого является фактор роста фибробластов-23 (FGF-23), который выступает в качестве маркера сосудистой кальцификации (СК) стенок крупных сосудов, которая также является элементом комплекса минерально-костных нарушений при ХБП (МКН-ХБП).

Исследования выдвигают на главную роль FGF-23 как будущий биомаркер сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ПГД).

Таким образом, в настоящее время существует глобальная проблема высокой ССЗ и смертности у пациентов с СД и терминальной ХБП.

Из вышесказанного следует высокая актуальность диссертации Арчаковой Т.В., целью которого является прогнозирование риска развития ССО на основании оценки маркеров атеросклероза и СК при СД 2 типа (СД2), осложненном терминальной ХБП и получающим лечение ПГД. Автором предложено использование маркеров атеросклероза и СК с целью диагностики изменений сосудистой стенки, учитывая, что эти изменения играют роль в развитии ССО.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Цель и задачи исследования сформулированы четко. Положения, выносимые на защиту и рекомендации, представленные в диссертации, аргументированы, обоснованы и достоверны, а выводы логически вытекают из основных научных положений и имеют научное и практическое значение. Практические рекомендации изложены четко, что позволяет рекомендовать разработанный диагностический критерий в практической работе.

Сделанные автором выводы и рекомендации подтверждены статистически достоверными результатами исследования и не противоречат данным литературных источников.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование базируется на анализе достаточного объема клинического материала, использования современного сертифицированного оборудования, применения адекватных методов статистического анализа.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Арчаковой Татьяны Васильевны на тему «Маркеры атеросклероза и сосудистой кальцификации у пациентов с сахарным диабетом, получающих лечение программным гемодиализом» внедрены в учебный процесс кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины эндокринология, читаемых студентам по направлению подготовки (специальности) 3.1.19.

Эндокринология и внедрены в лечебный процесс отделения терапии общества с ограниченной ответственностью «Нейро-клиника».

В рамках данной диссертационной работы сделана попытка решения актуальных научных задач. Арчакова Т.В. продемонстрировала взаимосвязь между десиалированным ЛНП, ЦИК-ЛНП и наличием атеросклероза, подтвержденного оценкой толщины интимо-медиаляльного слоя брахиоцефальных артерий, а также продемонстрировала связь между FGF-23 и наличием СК, подтвержденной оценкой рентгенограммы брюшной аорты. Арчаковой Т.В. установлена взаимосвязь между повышением десиалированного ЛНП, ЦИК-ЛНП и FGF-23 у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) и ССО, такими как острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения.

Диссертантом разработаны прогностические модели на основе определения десиалированного ЛНП, ЦИК-ЛНП и FGF-23, позволяющие предсказать риск развития СК и ССО.

На основании полученных Арчаковой Т.В. прогностических моделей разработаны формулы для прогнозирования риска развития ССО и СК у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ).

Таким образом, результаты исследований, представленных в диссертационной работе Арчаковой Т.В., оптимизируют и дополняют действующие рекомендации по ведению пациентов с СД2 и ХБП.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 5 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, 3 статьи рекомендованных ВАК РФ, включая 2 статьи в журналах, индексируемом в международной базе Scopus.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на научно-практических конференциях: VIII (XXVI) Национальный Конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (г. Москва, 22.05-25.05.2019), Российская научно-практическая конференция «Эндокринология – вызовы 21 века» (г. Москва, 27-28 октября 2022 г.), XII межрегиональная конференция «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний» (г. Москва, 10-11 декабря 2022 г.), XIX Московский городской съезд эндокринологов Эндокринология столицы-2023 (г. Москва, 31.03-02.04.2023 г.).

Оценка содержания диссертации, ее завершенности, замечания по оформлению диссертации

Диссертационное исследование изложено в традиционном стиле, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы.

Введение диссертации состоит из описания актуальности и степени разработанности темы исследования, четко сформулированной цели, соответствующих ей задач и положений, выносимых на защиту.

Представлена научно-практическая значимость работы, приведены данные об опубликованных работах и апробации.

Первая глава посвящена обзору литературы по рассматриваемой проблеме, где подробно изложено современное состояние вопроса. В главе "Материалы и методы исследования" дано описание структуры работы, клиническая характеристика обследуемой когорты обозначением критериев включения/невключения в исследование, подробно описаны применяемые методики.

Третья глава состоит из оценки результатов маркеров и оценки прогнозирования сердечно-сосудистых катастроф и сосудистой кальцификации.

В четвертой главе приведены результаты исследования и продемонстрирован комплексный подход оценки маркеров атеросклероза и СК, который может быть использован как дополнительный метод определения рисков развития ССО у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ).

Заключение содержит резюме диссертационной работы с подробным анализом, полученных результатов.

Работа включает 14 таблицы и 24 рисунка. Список литературы состоит из 128 библиографического источника, 86 иностранных публикаций и 42 отечественных.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, имеют научную и практическую значимость, полностью отражают содержание и новизну полученных результатов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и полностью соответствует основным положениям, изложенным в диссертационной работе.

Иллюстративный материал полный, содержит таблицы и рисунки.

Замечания к работе

1. Список литературы хотелось бы пополнить более современными работами. Нет полного соответствия цели исследования и названия диссертации. В разделе «Степень разработанности темы» недостаточно представлены литературные ссылки.
2. Дизайн исследования определен как проспективный, но при этом не указаны сроки наблюдения.
3. На взгляд оппонента, не уделено должного внимания уровню триглицеридов, определяющих липидный профиль в популяциях пациентов с ХБП на всех ее стадиях. Поскольку в исследование включены пациенты на ПГД, т.е. лица с персистирующим высоким уровнем мочевины, повышающим карбомилирование белков, было бы интересно оценить и этот вариант модификации ЛПНП.
4. С учетом направленности работы, необходимо было бы указать проводимую липидснижающую терапию, ее эффективность. Очень не хватает в списке литературы и в обсуждении фундаментальных исследований по вопросу применения липидснижающей терапии у пациентов на гемодиализе (SHARP, 4D study и AURORA study), а также исследований по ингибиторам PCSK9, блокаде экспрессии гена PCSK9.
5. Учитывая, что гликемия оказалась в числе факторов риска прогностической модели ОИМ и ОНМК, необходимо было бы в практических рекомендациях сформулировать отношение к вопросу управления гликемией у пациентов на ПГД. Ориентировка на компенсацию углеводного обмена у пациентов с СД2 на ПГД только по гликемии недостаточен. Необходим контроль гликогеоглобина HbA1c при всех ограничениях. А внедрение непрерывного мониторинга глюкозы (НГМ) предлагает альтернативу более надежной и комплексной оценке гликемии у пациентов с ХБП.
6. В оценке профиля МКН при ХБП нет достаточного акцента на гипокальциемию в обеих группах. Вызывает вопрос назначение цинакальцета 20% пациентам в группах при таких показателях кальция.

Замечания к диссертации не имеют принципиального значения и не влияют в целом на общую положительную оценку.

Заключение

Диссертационная работа Арчаковой Т.В. на тему: «Маркеры атеросклероза и сосудистой кальцификации у пациентов с сахарным диабетом, получающих лечение программным гемодиализом», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки), является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных исследований решена актуальная научная проблема, имеющая

важное значение для практического здравоохранения - прогнозирование риска развития сердечно-сосудистых катастроф на основе оценки маркеров атеросклероза и сосудистой кальцификации при сахарном диабете 2 типа, осложненном ХБП С5 (гемодиализ).

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Положения "О присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 20.03.2021 г. № 426), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки).

Официальный оппонент

доктор медицинских наук,
заведующая отделением диабетической
болезни почек и посттрансплантационной
реабилитации
ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава
России
(специальность 3.1.19. Эндокринология)

30.02.2024

М.Ш. Шамхалова

Подпись доктора медицинских наук Шамхаловой

Минары Шамхаловны заверяю

Ученый секретарь ФГБУ
ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава
России
Д.м.н., профессор кафедры эндокринологии



Л.К. Дзеранова

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
Телефон/факс +7 495 500-00-90; nmic.endo@endocrincentr.ru